4b

Über einen mit Melanosarcom und Leukosarcom combinierten Pigmentnaevus.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Königl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Siegfried Marcus

appr. Arzt aus Nürnberg.



Verlagsdruckerei Würzburg.

1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.
Referent: Herr Geheimrat Prof. Dr. von Rindfleisch.

Seinen lieben Eltern!

Der naevus, das Muttermal, ist eine anatomische Bildung, die zwar nicht ins Bereich der pathologischen Erscheinungsformen verwiesen werden kann, immerhin aber ihrem Grenzgebiet nahe steht, und zwar aus entwickelungsgeschichtlichen, aus biologischen und histologischen Gründen.

In besonderem Mass gilt dies von dem pigmentierten Naevus, der sich meist schon äusserlich von der Umgebung abhebt, nicht nur durch sein dunkleres Colorit, sondern auch durch derbere Consistenz. Der Name »Muttermal« bringt die congenitale Entstehungsweise zum Ausdruck. Hinsichtlich des Baues ist die stark variierende Beteiligung der Lymph- und Blutgefässe hervorzuheben. Die Lymphgefässe speziell bilden häufig einen bedeutenden Teil der Structurelemente. Im mikroskopischen Befund ist zunächst die Beteiligung des Pigments bemerkenswert. Es wurde vielfach die Bevorzugung der Epidermis oder cutis durch das Pigment hervorgehoben. Doch scheint ein typisches Verhalten sich für alle Fälle nicht feststellen zu lassen; vielmehr sind gewöhnlich beide Gewebsarten am Pigmentierungsvorgang beteiligt. Zunächst findet man das Pigment in Zellen eingeschlossen, bis in die Hornschicht der Epidermis verfolgbar. In selteneren Fällen kommt es zu intercellularer Ablagerung als Folge des Zerfalls der beherbergenden Zellen. In der cutis liegt das Pigment in den Chromatophoren, worunter man Zellen von spindelartiger Form versteht, die mannigfaltige Anastomosen mit einander bilden.

Im Anschluss an diese Pigmentationsvorgänge ist die Bildung der charakteristischen Naevuszellen zu erwähnen. Diese entstehen durch Proliferationsprocesse an den Lymphgefässen und Lymphspalten der cutis, und sind teils als Nester, teils als Streifen nach-

zuweisen. In der Mehrzahl der Fälle sind sie pigmentfrei, doch werden gelegentlich auch Einlagerungen gefunden.

Verschiedene Autoren bezogen die Zellnester auf eine Wucherung in und an den Blutgefässen. Wenn nun auch in naevis nicht selten Blutgefässe mit verdickten und kernreichen Wandungen gefunden wurden, so ist die Abstammung der eigentlichen Naevuszellen hiervon doch nicht genügend dargetan. Wenn nämlich die Endothelien als Material für den Aufbau der Nester benützt sind, so liegt eine erhebliche Schwierigkeit in der Frage, wie eine Durchbrechung der dicken, ihrerseits häufig verstärkten Wandungen der Blutgefässe stattfinden konnte.

Diese unwahrscheinliche Tatsache einer Durchbrechung wurde von Löwenbach behauptet. Eine Hypothese Ribberts baut die Naevuszellen aus dem einheitlichen Material der oben erwähnten Chromatophoren auf und erklärt veränderte morphologische Verhältnisse sowie Variationen der Pigmentierung durch eine Modification dieser Bausteine.

Er würde sich obiger Annahme beträchtlich nähern, wenn er die endotheliale Abkunft seiner Chromatophoren statuierte, was indes nicht geschehen ist.

Bezüglich der Herkunft des Pigmentes ist sicher Feststehendes nicht ermittelt. Dass es mit dem Blutfarbstoff in Beziehung zu setzen ist, ist kaum zu bestreiten, doch ist über die Art der Umwandlung noch keine Einigung erzielt. Die mikrochemischen Untersuchungen sind eine unsichere Basis, da eine Feststellung des Eisengehalts bezw. sein Fehlen keine beweisende Kraft besitzen. Es stehen sich verschiedene Meinungen gegenüber in der Frage, ob das Pigment autochthon oder eingewandert ist. Letztere Lehre wird von Koelliker vertreten. Indes lässt die Tatsache, dass im Epithel und Corium Pigment gefunden wird, auch die Deutung zu, dass ein Transport aus dem Epithel nach den Blutgefässen stattfindet.

Folgende Theorie (Borst) verdient besondere Hervorhebung:

»Es handelt sich zunächst um eine angeborne pathologische Ausgestaltung eines umschriebenen Hautbezirks, bei welcher es

hauptsächlich im Bereich von Zellen der Epidermis und des direkt anstossenden subepithelialen Bindegewebes zu einer abnorm hochgradigen Pigmentablagerung kommt. Dabei ist es wahrscheinlich, dass die pigmenttragenden Zellen im Corium selbst saftleitende Elemente — vielleicht eine besonders differenzierte endotheliale Zellart — darstellen und somit mit dem System der Saftspalten und weiters der Lymphgefässe in Zusammenhang stehen. Die gesteigerte Pigmentbildung erzeugt im Verlaufe der Resorptionsvorgänge des vielfach durch Zerfall der Pigmentzellen freiwerdenden Farbstoffes in die Lymphgefässe einen proliferativen Reizzustand im Bereich des lymphatischen Systems, der an der Grenze einer geschwulstmässigen Leistung steht. Eine derartige Auffassung erleichtert das Verständnis der aus den Pigmentmälern häufig entstehenden Sarcomformen.«

In der Frage der Naevusgenese ist neuerdings ein von den früheren gänzlich selbstständiger Erklärungsversuch gemacht worden. Unna und seine Schule waren es, die den Naevusnestern eine Abstammung von Sprossen der tiefen Epidermisschichten vindizierten. Sie stützten sich auf zahlreiche Untersuchungen am naevus pigmentosus. Ein Zusammenhang proliferierender Epidermiszellen mit Naevusnestern ist darnach häufig festzustellen. Speziell hätten Untersuchungen, die an naevis von Foeten und Neugebornen vorgenommen wurden, den Beweis für das unmittelbare Übergehen des Epithels in den naevus geliefert. Dass Sprossungen vom Epithel in die tieferen Lagen vorkommen, ist ohne weiteres zugegeben; indessen liegen Täuschungen bei Versuchen des Nachweises einer unmittelbaren Communication sehr nahe und der grössere Teil der Autoren kann sich nicht dazu entschliessen, einen continuierlichen Übergang anzuerkennen. Die Stützung der Unnaschen Lehre wurde nachdrücklich versucht durch Constatierung einer möglichst lückenlosen Kette von Übergangsformen zwischen Epithel- und Naevuszellen. Als solche wurden Epithelzellen ohne Stachelpanzer, weiterhin solche ohne Epithelfaserung angegeben. Der Zusammenhang verliere sich durch Verlagerung ins Bindegewebe. Das Vorhandensein von Bindegewebsfibrillen und elastischen

Fasern ist hierbei durch eine Metaplasie der Epithelien erklärt worden. Diese ganze Anschauung setzt sich in entschiedenen Gegensatz zu der alten Virchow'schen Lehre von der bindegewebigen Herkunft der naevi. Diese alte Anschauung bewegt sich auf viel sicherer Basis und es ist, ganz abgesehen von technischen Schwierigkeiten, die den mikroskopischen Resultaten anhaften, eine viel ungezwungenere Erklärung, die elastischen und Bindegewebsfasern der naevi mit ihrer bindegewebigen Genese in Einklang zu bringen als eine so gänzlich ungewöhnliche Erscheinung, wie die oben erwähnte Metaplasie, anzunehmen.

Einen Hinweis auf ein Abhängigkeitsverhältnis zu nervösen Einflüssen enthalten die Nervennaevi, die oft multipel vorkommen und in ihrer Anordnung eine Beziehung zu bestimmten Nervenausbreitungen unschwer erkennen lassen.

Es handelt sich um trophische Störungen, die central oder peripher bedingt sein können. Gelegentlich gesellen sich den multiplen Nervennaevi Pigmentnaevi bei; doch lässt sich nicht mit Sicherheit darüber urteilen, ob beiden die gleiche Ursache zu Grunde liegt.

Das theoretische wie vor allem das praktische Interesse, das dem naevus entgegengebracht wird, ist begründet durch seinen Zusammenhang mit dem Melanosarcom. Es ist ja eine altbekannte Tatsache, dass Muttermäler besonders in vorgerückten Jahren sich häufig in bösartige Geschwülste von ausserordentlicher destructiver Kraft und Metastasierungsfähigkeit verwandeln.

Die vorher zwar atypisch angeordneten, aber in physiologischen Schranken sich haltenden Zellen beginnen, aus irgend einer Veranlassung in maligner Weise zu wuchern. Hierbei spielen alle möglichen Einflüsse eine Rolle, worauf hier des Näheren eingegangen werden soll.

Virchow beschäftigt sich in seiner Lehre von den krankhaften Geschwülsten sehr eingehend mit diesen interessanten und prinzipiell wichtigen Fragen. Unter den ätiologischen Momenten nennt er in erster Linie den localen Reiz. Diese Veranlassung leuchtet ohne weiteres ein und ist auch sonst in der Lehre über die malignen

Tumoren bedeutungsvoll. Hier sei ein drastischer Fall von L a r r e y angeführt. Ein Soldat, erzählt er, hatte seit frühester Jugend eine Warze in der Lendengegend. Einige Zeit nach Beginn seiner militärischen Laufbahn entstand, offenbar unter dem Einfluss des beständig reibenden Säbelgurts, ein rapides Wachstum an jener Stelle. Schleunigste Operation war geboten, denn es war kein Zweifel, dass der andauernde Reiz zu bösartiger sarcomatöser Wucherung angeregt hatte. Ähnlich wirkt auch das Kratzen, welches die Folge des Juckreizes ist, der nach V i r c h o w häufig der malignen Degeneration vorausgeht. In gleicher Weise können Verletzungen aller Art des maligne Wuchern provocieren. Desgleichen auch chemische Agentien, wie z. B. Ätzungen, die nicht selten zur Entfernung der naevi in Anwendung gebracht werden. Auch acute Exantheme setzen Reizzustände, die zu bösartiger Mobilisierung der Naevuszellen überleiten.

Alle diese Proliferationserscheinungen finden ihre zahlreichen Analogien. Der vermehrte Blutzufluss, der aus den verschiedenen Ursachen resultiert, bewirkt die Zellvermehrung, geradeso wie zur Zeit der Pubertät die Reizsteigerung in den Sexualdrüsen zu Sarcombildung Veranlassung gibt. V i r c h o w bemerkt, dass ja in solchen Fällen eine erhöhte Vulnerabilität, ein locus minoris resistentiae gegenüber allen möglichen schädigenden Potenzen vorliegt. Hier lassen sich denn die naevi ganz ungezwungen heranziehen, deren Organisation auch eine gewisse Labilität bedingt; entbehrt doch gar oft die Blutversorgung des richtigen Verhältnisses, zudem bringt die eigentümliche Pigmentierung Reizzustände mit sich. Es ist hierbei auf eigentümliche Beobachtungen bei Pferden hingewiesen, die in mehreren Punkten mit unserer Frage in Connex stehen. An die Tatsache, dass unter den Pferden besonders häufig die Schimmel von Melanosen heimgesucht werden, wird die Erklärung angefügt, dass eben die hellen, pigmentarmen Tiere zarter, vulnerabler seien und entweder durch Noxen oder Constitutionsreizungen, die der Entwicklung entspringen, leichter affiziert werden. Dass die Schimmel wirklich die zarter constituierten Individuen sind, ist eine dem Gerber gut bekannte Tatsache, der mit der minderen Derbheit

ihrer Haut rechnet. Recht bemerkenswert ist darum u. a. auch die Constatierung, dass unter den Nachkommen eines an Melanose zu Grunde gegangenen Tieres mit Regelmässigkeit die Schimmel dem gleichen Übel verfielen, während die pigmentreichen Tiere ausnahmslos verschont blieben.

Auch beim Menschen sind ähnliche Tatsachen aufgefallen. Bekanntlich begreift auch der sogenannte phthisische, lymphatische Habitus (ebenfalls besonders vulnerabel) das Merkmal der Pigmentarmut in sich.

Die Zahl der Ursachen für die Einleitung sarcomatöser Processe liesse sich noch weiter vervollständigen; mit wenig Worten und doch erschöpfend sind sie in der Virchow'schen Zusammenfassung ausgedrückt: »es wirken jene unbekannten Ursachen, die wir in die Constitution setzen«. Oft lässt sich ein greifbarer Anstoss für die Neuentwicklung nicht constatieren; es ist eben mit der Tatsache zu rechnen, dass es sich um eine Entwicklungsstörung handelt. Und wie z. B. das Carcinom bekanntlich im höheren Alter oft von versprengten foetalen Keimen seinen Ausgangspunkt nimmt, ohne eine registrierbare Aetiologie finden zu lassen, so sind ähnliche Gesichtspunkte auch hier für die Beurteilung nicht hinreichend motivierter Wucherungsvorgänge heranzuziehen. Hierher gehörige Processe liefert u. a. speziell das Auge. Hier kann man häufig ein Zusammentreffen gesteigerter Pigmentablagerung mit späterer Sarcombildung beobachten, Bei Irissarcom sind es Pigmentflecken naevusartigen Charakters; besonders deutlich ist eine ausgebreitete melanotische Pigmentierung der Sclera bei Melanosarcom der Chorioidea.

Wie oben die gutartige Melanose des naevus als eine Bindegewebsbildung bezeichnet worden ist, so gehört auch das Melanosarcom der Familie der Bindesubstanzgeschwülste an. Wie alle Sarcome zeichnet sich das Melanosarcom vor den übrigen desmoiden Geschwülsten durch den Reichtum an Zellen aus. Es bestehen Variationen der Constitution, abhängig von dem Verhältnis der Zellen zur Bindesubstanz. Diese Modificationen sind bekanntlich in klinischer Beziehung höchst bedeutungsvoll, indem

den zellreichen Geschwülsten eine besonders verderbliche Energie innewohnt, während ein Vorwiegen bindegewebsfaseriger Elemente einen harmloseren Charakter der sarcomatösen Bildung bedingt. In pathologisch-histrologischer Beziehung erweisen sich Formen von sogenannter alveolärer Anordnung als wichtig. Es handelt sich darum, eine Unterscheidung vom Carcinom zu finden. Da die Bindegewebsbildung zwischen den Zellen nicht selten eine minimale ist und die Zellelemente häufig Riesenzellen sind, so kann die mikroskopische Diagnose zu einer ausserordentlich schwierigen werden. Die Melanosarcome etablieren sich zunächst meist in der Hautdecke, speziell am Rücken, am Anus und im Auge. Am Auge wiederum tritt es an drei Lieblingsstellen auf, nämlich in der Chorioidea, die sich ja durch grossen Pigmentreichtum auszeichnet, an der Corneo-Sceralgrenze und im orbitalen Fett. Solche Melanosarcome pflegen frühzeitig auf die Arachnoidea des Gehirns und Rückenmarks überzugreifen und von da in allen möglichen entfernten Organen Metastasen zu machen. Die Metastasierungsfähigkeit ist eine den Melanosarcomen besonders eigentümliche Fähigkeit und sie ist es, die diese Geschwulst zu einer so ominösen macht. Sie gibt sich infolge der Pigmenttinction oft in augenfälligster Weise kund. Da ereignet es sich in manchen Fällen, dass die breiten Flächen der serösen Häute, dass das Parenchym der grossen Körperdrüsen, das Lymphdrüsensystem weithin durchsetzt sind von den melanotischen Gebilden. Unter anderem kommt es auch zu Melaninausscheidung infolge der Infiltration der Nieren, worauf Eiselt zuerst hinwies. In den Glomerulis selbst sind Sarcomelemente nachgewiesen worden (Eberth). Diese allgemeine Dessemination hängt mit der schrankenlosen Wucherung zusammen, die in die grossen Kanäle des Körpers einbricht und einmal ins Blut — ins Venensystem — gelangt, unaufgehalten in die entferntesten Körperteile eindringt. Das Venensystem kommt in erster Linie in Betracht für die metastatische Ausbreitung der Sarcomteile. Allerdings ist der Lymphweg dem Sarcom durchaus nicht verschlossen; immerhin tritt er als Transportweg für das Sarcom zurück.

Ein so bösartiges Gebilde, wie das Sarcom und speziell das melanotische, wird natürlich ganz besonders seine unmittelbare Nachbarschaft infizieren; zuerst kommen homologe Gewebsarten an die Reihe, dann heterologe. Als ein Mittelding zwischen Metastase und continuierlicher Infection ist diejenige Form der Ausbreitung zu betrachten, bei der zwischen ursprünglichem Herd und Tochtersarcom gesundes Gewebe eingeschaltet ist (discontinuierliche Infection Langerhans). Die Metastase zeigt den Charakter des Muttersarcoms; es kommt zu einer unmittelbaren Verschleppung der Geschwulstzellen. Diese Annahme reicht nun nicht aus für die Fälle, wo die Ausbreitung in einer dem Blutstrom entgegengesetzten Richtung erfolgt; hier sind Wanderzellen als Träger der infizierenden Geschwulstpartikel anzusprechen. Eine bemerkenswerte Selbstständigkeit bewahren diese sarcomatösen Bildungen hinsichtlich ihrer Pigmentierung. Hierin ist eine weitgehende Unabhängigkeit von dem etwa als Ausgangspunkt dienenden Naevus zu beobachten. Auch die Metastasen variieren ganz extrem in ihrem Colorit. Ja, es kommen vollkommen weisse Metastasen vor, nicht selten allerdings nur in provisorischer Weise, später folgt die Pigmentierung nach. (Vielleicht in innerer Analogie mit der Pigmententwicklung am Menschen nach der Geburt, dessen Pigmentvorrat ja auch durchaus nicht von vornherein der definitive ist.)

Möglicher Weise enthält dieser Vorgang eine Stütze für die Meinung, dass die Sarcom- bezw. Naevuszellen in sich die spezifische Kraft besässen, Pigment aus dem Blutfarbstoff herzustellen.

Es wurde schon oben auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die die Differential-Diagnose Sarcom oder Carcinom gelegentlich bereitet. Bezüglich der melanotischen Geschwülste nun ist diese Frage neuerdings lebhaft diskutiert worden. Im Zusammenhang mit den beim naevus wiedergegebenen Erörterungen verficht Unnas Schule die epitheliale Herkunft der melanotischen Sarcome.

Beide Gebilde: naevus und melanosarcoma hängen ja aufs engste zusammen, und falls die Unna'schen Gründe, wie sie oben für die epitheliale Natur der Naevuszellen angegeben sind,

stichhaltig wären, so hätte man auch bei den Hautmelanosen bösartigen Charakters von Melanocarcinom zu reden. In der Hauptsache hat die Wiener Schule nicht Anklang gefunden. Selbst wenn übrigens ihre Anschauung mehr Boden gewänne und eine bessere Fundierung ihrer Lehrmeinung gelänge, so trifft doch keinesfalls ihre Verallgemeinerung zu; das wird auch von Josef zugegeben, der in der Festschrift für Neumann einen Fall mitteilt, bei dem sowohl Bau des Tumors als auch sein Übergang ins Epithel für seinen Carcinomcharakter beweisend seien. Ausgegangen war der fragliche Tumor von einem naevus pigmentosus. Mit Beziehung auf die Controverse bemerkt Josef, es sei untunlich, sowohl die bisherige als die Unna'sche Anschauung auf alle Hautmelanosen anzuwenden. Das zweifellose Überwiegen der unbestrittenen Sarcome sei eine Tatsache. Auch weist Josef darauf hin, dass die angeblich beobachtete Epithelfaserung leicht mit Fibrinsträngen zu verwechseln sei.

In gleicher Weise hatten schon früher Ribbert, Bauer, Lubarsch u. a. Beweismaterialien der Unna'schen Schule als Täuschungen infolge ungeeigneter Schnittführungen abgelehnt. Morphologisch sowohl als chemisch, gibt Bauer an, ist die Ähnlichkeit der Zellhaufen mit Lymphendothelien eine grössere. Diese alveolär gebauten Tumoren sind dem Charakter der Zellelemente nach Sarcome, Carcinome aber lediglich nach ihrer alveolären Anordnung (Lanz).

Je nach der Auffassung der Melanosarcome als Producte des Ectoderms oder Mesoderms liesse sich natürlich ein Rückschluss auf die eine oder andere Genese der Naevi machen; es ist ja ein auch sonst mit Glück betretener Weg, den normalen Gebilden und ihren Beziehungen in umgekehrter Richtung näherzukommen, indem man von ihren gelegentlichen pathologischen Bildungen ausgeht.

Nun empfiehlt sich auch ein näheres Eingehen auf die feineren Vorgänge der Pigmentierung, weil auch von hier aus die Möglichkeit besteht, in die Hauptfragen über Naevus und Melanosarcom einiges Licht zu bringen. Auch für das Melanosarcom besteht die

Regel, dass ursprünglich der Farbstoff im Innern der Zellen localisiert ist. Grosse Mannigfaltigkeit herrscht in der Form der Pigmentierung, im Gegensatz zu den ausserordentlich gesetzmässigen Verhältnissen, wie sie bei normalen Pigmentationsverhältnissen etwa der Retina, in geringerem Grad bei den Chromatophoren und selbst bei dem naevus pigmentosus vorliegen. Auch bindet sich das Pigment an keine bestimmte Zellart wie etwa an die Parenchymzellen der Geschwulst, vielmehr kommt es auch zu einer reichen Besetzung der Stromazellen und auch der Wanderzellen. Bemerkenswert ist die Lieblingsgruppierung der farbstofftragenden Elemente um die Blutgefässe — eine Erscheinung, die schon bei normaler Pigmentierung und beim Pigmentmal auffällt. Die oben beim naevus beleuchteten Verhältnisse der Pigmentierung erfahren im Melanosarcom ihre sozusagen organische Weiterausbildung. Es kommt zu massenhafterer Ablagerung und im weitern Verlauf zur Überfüllung und zum Untergang der Zelle. Dann erst büsst der Farbstoff seine intracellulare Gebundenheit ein. Wenn schon vielfach vor der Zelldestruction das Stroma eine stärkere Imprägnation aufweist, so steigert sich dies nach diesem Ereignis. Das Pigment unterliegt dann der Resorption und kommt hierbei in das Stroma als den Träger des Kanalsystems. Damit erklären sich recht einfach weitere Befunde, wie z. B. die intensivere Tinktion in der Peripherie der Geschwulst, während das Centrum keine oder nur geringe Färbung besitzt. Die Wanderzellen, die sich mit Farbstoff beladen haben, haben eben die Tendenz aus dem Bereich der Geschwulst mit ihrer Last fortzukommen.

Zu beachten ist, dass im Melanosarcom sehr gewöhnlich Blutungen auftreten. Das trifft für den naevus viel weniger zu, da dieser eben ein viel geringer entwickeltes Blutgefässnetz besitzt. Sicher ist ein grosser Teil der Pigmentbefunde im Melanosarcom auf Rechnung dieser Blutungen zu setzen. Dass speziell in solchen Fällen die Partien um die Gefässe herum dunkle Färbung aufweisen, liegt in der Natur der Sache. Dann ist das färbende Agens Haemosiderin und wohl zu unterscheideu von eigentlichem melanotischen Pigment.

Die Untersuchungen über das Wesen des letzteren haben Mangel an Eisen, dagegen stets Schwefelgehalt ergeben. Der Schwefel soll die Abstammung von Zelleiweiss dartun; strikt beweisend ist dies Argument nicht. Schon deshalb nicht, weil ja auch Blutkörperchen etwas Eiweiss enthalten. — Nach genauen, hierher gehörigen Untersuchungen ist Schmidt zu der Annahme gelangt, dass in letzter Instanz alles Pigment sich vom Blut herleitet. In gewissen Stadien gebe auch das sogenannte autochthone Pigment die Eisenreaktion. Die oben angeführte Hypothese einer Umwandlung von Zelleiweiss in Pigment ist darnach wohl abzulehnen. Diese enge Beziehung zwischen Blut und Pigment erklärt denn auch in einleuchtender Weise die oben erwähnte Vorliebe der Pigmentzellen für eine Anordnung um die Blutgefässe. Besonders im Hinblick auf normale Verhältnisse, wo ja Blutungen, die etwa sonst noch einen Connex zwischen Blut und Pigment herstellen, auszuschliessen sind.

Die nunmehr wichtige Frage, wo man sich das erste Auftreten des Pigments zu denken hat, erfuhr verschiedne Beantwortungen. Köllikers Ansicht, dass das Pigment erst secundär ins Epithel gelange, hat bei sehr vielen Forschern Zustimmung gefunden. Über die Elemente, die hierbei die Rolle von Pigmentträgern spielen, differieren die Meinungen: teils werden Leucocyten, teils Bindegewebskörper, teils spezifische Elemente dafür gehalten. Auch die entgegengesetzte Meinung fand Vertretung, indem das primäre Vorkommen von Pigment im Epithel behauptet wurde. Wahrscheinlich finden beide Entstehungsformen statt. Es wird auch ein ausgleichender Verkehr zwischen Epithel und Bindegewebe angenommen. Doch wohl keinesfalls in der Weise wie Demiéville konstatieren zu können glaubte, dass den stärker gefärbten Stellen des Epithels auch solche des Coriums entsprächen. Green hat nämlich im Widerspruch damit ein ganz variables Verhalten gefunden und hebt 3 Hauptmodi der Pigmentverteilung hervor:

1. Rete pigmentiert und Corium frei,
2. seltner: umgekehrt,
3. Rete und Corium, beide zusammen mehr oder weniger gefärbt.

Green hebt hervor, dass seine Beobachtungen auf diesem Gebiet vollkommen mit denen Virchows und Recklinghausens übereinstimmen.

Die Frage, ob das Pigment normaler Weise primär oder secundär ins Epithel gelangt, berührt sich eng mit den Untersuchungen über die epitheliale Herkunft der Zellen des Naevus und Melanosarcoms.

Wenn sich z. B. mit Sicherheit der secundäre Modus der Einwanderung feststellen liesse, so ergäbe sich daraus eine neue Schwierigkeit für die Lehre Unnas. Man hat sich dann vorzustellen, dass das Pigment erst secundär in die Zellhaufen des Pigmentnaevus bezw. Sarcoms gelangt, was an und für sich recht unwahrscheinlich ist und auch mit den mikroskopischen Befunden, die man beim Studium der Entwicklung jener Gebilde gewinnt, schlecht zu vereinbaren ist. Die feineren Details der Entwicklung sind noch nicht völlig aufgeklärt. Jedenfalls aber ist man von unklaren Vorstellungen, die früher in diesem Punkte herrschten, abgekommen; man beruhigt sich nicht einfach bei der Hypothese einer besondern Disposition der Säfte.

Man hat sich bemüht, den inneren Bedingungen jener eigentümlichen Zelltätigkeit, die zu Melanosenbildung führt, auf den Grund zu kommen. Über Vermutungen ist man allerdings nicht hinausgelangt; doch seien von den zahlreichen Erklärungsversuchen hier einige angeführt. Indem man den Gegensatz ins Auge fasste, der in der Tatsache liegt, dass speziell die Schimmel den Pigmentgeschwülsten ausgesetzt sind, dachte man an eine Art ausgleichende vikariierende Pigmentbildung. Eine hiervon ganz verschiedene Annahme machte den allgemeinen Pigmentüberschuss, der sich an anderen Körperstellen ebenfalls reichlich manifestierte, für den melanotischen Process verantwortlich. Rindfleisch sucht die Vorgänge in folgender Weise zu erklären: den Zellen der Geschwulst sei die pigmentbildende Kraft angeboren. Die Pigment-Anhäufung hinwiederum gebe einen Reiz ab, der seinerseits zur Zellwucherung führt. Letzere Behauptung findet eine Stütze in der häufig beobachteten Tatsache der sarcomatösen Degeneration von

Warzen und Mälern. Der »elementare« Vorgang hierbei sei nun der, dass nach dem Auftreten von Pigment in der Zelle in dem pigmentfreien Teil, in dem der Kern liege, infolge von Entlastung eine gewisse Spannung, ein Trieb zur Teilung zu stande komme. Die Tochterzellen wären darnach anfänglich pigmentlos, ahmten aber später das Beispiel der Mutterzelle nach und bildeten als Abkömmlinge echter Pigmentzellen selbst Farbstoff.

Eine der neuesten Erklärungen rührt von Borst her, die zum Schluss hier ihre Stelle finden möge:

Zunächst geht bei den Naevis, deren Hyperpigmentation die Folge einer Entwicklungsstörung in der Haut ist, die vermehrte Pigmentbildung mit einer gesteigerten Resorption Hand in Hand. Hierbei erzeugt das in die Saftspalten gelangende Pigment einen Reiz zur Zellproliferation, der an den Endothelien zum Ausdruck kommt. Diesen Zellen kommt auch eine besondre Fähigkeit der Pigment-Verarbeitung zu.

Allerlei Störungen, die eine Steigerung der Pigmentbildung nach sich ziehen, können hinzukommen. Bei einer pathologischen Ausgestaltung der Haut, der supponierten Grundlage des Naevus, kann es zur Vermehrung der Zufuhr von pigmentfähiger Substanz (dem im Blut enthaltenen Material für die Pigmentbildung) sehr leicht kommen etc. Hindernisse bezw. Störungen für die Abfuhr des Pigments liegen ebenfalls nahe. So erklären sich leicht Bilder, in denen die Lymphgefässe mit Zellen vollgestopft erscheinen.

Dass auch das Bindegewebe zwischen den Zellhaufen pigmentiert gefunden wird, erklärt sich aus der allgemeinen Beteiligung des Lymphgefäss-Systems und aus der Tatsache, dass ja Zellen aller Art unter pathologischen Verhältnissen im Stande sind, Pigment zu bilden.

Ganz ähnlich liegt es beim Melanosarcom. Nur sind hier die activen Zellen als mangelhaft veranlagt zu betrachten. Von Bedeutung ist die Compliciertheit der Blutversorgung, ganz besonders in den alveolär gebauten Sarcomen, wo das Blut einen Umweg zu machen hat, ehe es zu den eigentlichen Parenchymzellen gelangt. Daher resultiert auch dort oft eine vermehrte Pigment-

anhäufung. Hierbei kann auch wieder der pathologische Pigmentbildungstrieb aller möglichen Zellen zur Wirkung gelangen.

Man sieht aus alledem, dass man bereits zu einer ziemlich gut fundierten Auffassung der Verhältnisse vorgeschritten ist und wenn auch das letzte Wort in der Lösung der so wichtigen und interessanten Frage noch aussteht, so hat man doch wenigstens zahlreiche Wegweiser, die wohl auch zum Ziel führen werden.

In dem uns selbst zur Untersuchung überlassenen Tumor handelt es sich um einen naevus pigmentosus planus der Rückenhaut, welcher an einzelnen Stellen nicht glatt, sondern feinhöckerig warzig erscheint. Auf diesem naevus wächst ein schwarzer, aus einzelnen Knollen zusammengesetzter Tumor, der eine flach pilzförmige Erhebung des Niveaus der Epidermis und der Unterhaut bewirkt. Die einzelnen Knollen des Tumors sind teils völlig schwarz, teils braunschwarz, dunkelbraun und daneben befinden sich einige merkwürdig ockergelb gefärbte Partien. Dieser melanotische Tumor hat sich, wie schon die makroskopische Betrachtung ergibt, in den oberen Schichten der cutis entwickelt und dringt nur an einigen wenigen Stellen tiefer in das Cutisgewebe hinein. Auf diesem melanotischen flach pilzförmigen Tumor sitzt gestielt ein taubeneigrosser rein weisser Tumor auf. Bei der makroskopischen Betrachtung scheint es, als ob die Epidermis sich sowohl über den schwarzen als einen grossen Teil des weissen Tumors hinüber erstreckte. Wenigstens ist die Oberfläche der beiden Tumoren mit Ausnahme der am meisten prominenten Partien des weissen Tumors völlig glatt.

Es wurden nun Präparate hergestellt, welche Durchschnitte durch den naevus pigmentosus und durch die auf ihm gewachsenen Tumoren darstellen. Die Präparate wurden im Formol fixiert, in Alcohol nachgehärtet, in Paraffin eingebettet und mit Haematoxylin-Eosin, dann nach van Gieson, mit Alaun-Carmin und der Weigert'schen Elastin-Färbung behandelt.

Die mikroskopische Untersuchung ergab ein äusserst wechselvolles Bild. Von der gesunden Haut nach dem Naevus zu wurde das stratum papillare, bezw. corium und cutis zellreicher und die

Epitheleinsenkungen zwischen die Papillen wurden reichlicher. Die interpapillären Epithelzapfen zeigten denn auch häufige seitliche Verbindungen unter einander, so dass an vielen Stellen ein ziemlich compliciertes Bild entstand.

Dabei waren die Zapfen besonders in der Keimschicht sehr stark pigmentiert. Die die cutis infiltrierenden Zellen waren kleine einkernige Rundzellen. Daneben sah man aber eine exquisite Vermehrung der fixen Bindegewebszellen der cutis. Auch die Gefässe schienen in ihren Wandungen kernreicher als normal.

Pigment in Corium und Cutis war ebenfalls vorhanden und zwar in rundlichen oder länglichen und verzweigten Zellen eingeschlossen.

Je weiter man in dem Naevus gegen die stärker erkrankten Teile vorschritt, desto mehr trat neben der diffusen Infiltration eine umschriebene Anhäufung von Zellen hervor.

Die haufenweise angeordneten Zellen stellten mittelgrosse, polymorphe, epitheloide Zellen dar, die grossenteils in ihrem Protoplasma Pigment enthielten. Da diese Zellenhaufen vielfach dicht unter der, wie erwähnt, etwas hyperplastischen Epidermis lagerten, sah es vielfach aus, als ob die Zellhaufen durch eine Wucherung der Epidermis selbst gebildet worden seien. Dieser Eindruck wurde um so mehr erweckt, als durch das Anlagern der Zellhaufen an die Epidermis an vielen Stellen rückläufige Metamorphose in letzterer eingetreten war. Es war dann die Grenze zwischen Epidermis und Zellhaufen unscharf, ganz verwischt, und es schienen die pigmentierten Keimzellen der Epidermis in die pigmentierten Zellen der subepidermoidal gelegenen Zellhaufen überzugehen. An anderen Stellen aber war die Grenze zwischen Epithel und Zellhaufen selbst bei dichtester Aneinanderlagerung äusserst scharf und man sah an der Epidermis nur Zusammenschiebungen und Kompression mit consekutiver Atrophie. Je weiter man nun gegen die oben beschriebene eigentliche melanotische Geschwulst vorging, desto grösser und umfangreicher wurden die Zellhaufen und soliden breiten Zellstränge, desto breiter wurden cutis und corium einschliesslich Papillarkörper infolge der gewaltigen Neu-

bildungsvorgänge, desto schmächtiger wurden die vergrösserten Papillen und die, die stark ausgedehnte Cutis überziehende Epidermis. Die Zellhaufen waren zum Teil sehr stark pigmentiert, zum Teil enthielten sie nur wenig Pigment oder waren frei von solchem. Die Zellelemente, welche die Haufen zusammensetzten, waren, je mächtiger die Haufen waren, desto kleiner und indifferenter und stellten in der ausgebildeten melanotischen Geschwulst Rundzellen dar, die nicht grösser waren als Lymphocyten, und denen ebenso wie den Lymphocyten ein dunkel gefärbter runder Kern und ein kaum nachweisbar schmales Protoplasma um den Kern zukam.

In der ausgebildeten melanotischen Geschwulst war der Typus eines Melanosarcoms von alveolärem Bau erreicht. Von den gewöhnlichen Formen des Melanosarcoms unterschied sich aber die Geschwulst durch die sehr kleinen Rundzellen. Im Stroma zwischen den zellgefüllten Alveolen der Geschwulst waren ziemlich reichliche Pigmentierungen nachzuweisen. Daneben Infiltration mit lymphocytenartigen Rundzellen und Plasmazellen und Wucherung der fixen Bindegewebszellen. An einzelnen Stellen war durch das Wachstum der Geschwulst Epidermis abgeschnürt worden, und es hatte sich eine Reihe grösserer und kleinerer Epidermoidcysten daraus gebildet. Durch diese wurden die bei der makroskopischen Betrachtung hervor getretenen stark gelb gefärbten Bezirke dargestellt.

Über die ganze melanotische Geschwulst hinüber zog, wenn auch häufig auf das Äusserste atrophisch, die intacte Epidermis. Sie schlug sich auch weiter um auf den weissen Knoten; auch im letzteren kam es zur Abschnürung von Epidermiszapfen, stellenweise auch zu kolossaler Verlängerung von solchen im Lauf des Geschwulstwachstums. Wir haben einen äusserst schmalen Epidermiszapfen gesehen, der mit der Epidermis an der Oberfläche continuierlich zusammenhing und über $^1/_2$ cm lang war.

Was nun die makroskopisch als weiss erscheinende Geschwulst anlangt, so bestand sie aus grösstenteils ungefärbten grossen Spindelzellen, die zu (sich gegenseitig nach allen Richtungen durchflechtenden) Fascikeln angeordnet waren. Das spärliche Stroma

zwischen den Spindelzellenfaszikeln zeigte ziemlich erhebliche Pigmentierungen. Manchmal enthielten auch die Spindelzellen Pigment, aber nur sehr wenig. An vielen Stellen sah man Übergänge zwischen den früher beschriebenen Rundzellen und den Spindelzellen.

Es fanden sich nämlich in dem makroskopisch weiss erscheinenden Tumor neben grossen, protoplasmareichen Spindelzellen auch Fascikel von kleinen Zellen, die zwar spindelförmig waren, aber wenn sie mitten durch den Kern hindurch quer getroffen waren, kleine Rundzellen vortäuschten.

Zwischen den grossen und kleinen Spindeln waren auch Zwischenformen aufzufinden, anderseits sah man auch Übergänge kleiner Rundzellen von dem früher als lymphocytenartig beschriebenen Charakter und den grösseren protoplasmareichen, rundlichen oder polymorphen epitheloiden Zellen. In dem weissen Tumor waren also verschiedenartige Rundzellen mit kleinen und grossen Spindelzellen gemischt, wobei sich zwischen den einzelnen Formen die mannigfaltigsten Übergänge vorfanden. Immerhin hatte aber das grosszellige Spindelzellengewebe in der weissen Geschwulst eine gewisse Selbständigkeit erreicht, so dass man sagen konnte, dass die weisse Geschwulst zum weitaus grössten Teil aus grossen Spindelzellen aufgebaut war. Sehr bemerkenswert waren in der weissen Geschwulst die mächtigen Epidermiseinsenkungen in die Geschwulstmasse und ihr Umwachsenwerden durch den Tumor; wobei häufig, wie schon oben erwähnt, die mannigfaltigsten Absprengungen von Epidermis, Loslösungen aus dem organischen Zusammenhang und Verlagerungen von Epidermis in die Tiefe der Geschwulst zu stande kamen. Aus den verlagerten und abgeschnürten Teilen bildeten sich kleine Epidermiscystchen. Aber nicht nur eine reichliche und mannigfaltige Umwachsung der Epidermiszapfen fand statt, sondern die Geschwulstmassen drangen auch gegen die Epidermis vor und bewirkten eigenartige Erodierungen im Bereich der Keimschicht. Während also einerseits eine bedeutende Compression und Dehnung der Epidermis durch die wachsende Geschwulst erfolgte, war anderseits ein direkter Angriff

der Geschwulstzellen auf die Epidermis zu constatieren. Diese Erodierungen der Epidermis durch die Geschwulstzellen sind sehr eigenartig und weisen vielleicht auf das Muttergewebe der Geschwulstzellen hin.

Die Melanosarcome gehen doch wohl hervor aus den Chromatophoren der Epidermis, also aus Bindegewebszellen von besonderer Art, wobei dahingestellt bleiben mag, ob es vor allem Elemente der Saftspalten und des Lymphgefässsystems sind. Man sieht in der normal pigmentierten Epidermis und in Naevis sehr häufig eine engere Beziehung der Chromatophoren zu den unteren Schichten der Epidermis, indem die Fortsätze der Chromatophoren sich zwischen die Fusszellen der Epidermis hineinerstrecken. An diese engeren Beziehungen erinnern die oben erwähnten erodierenden Angriffe der Geschwulstzellen auf die tieferen Epidermisschichten, nur ist das Ganze freilich sehr ins Geschwulstmässige und Pathologische verzerrt.

Die wichtigsten Punkte unserer Untersuchung sind folgende:

Auf einem gewöhnlichen Pigmentnaevus wuchs sowohl ein melanotisches alveolär gebautes Rundzellensarcom als ein grösstenteils ungefärbtes Spindelzellensarcom. Dass sich auf einem Pigmentnaevus ungefärbte Sarcome entwickeln, ist nichts besonders Ungewöhnliches. Erst vor kurzem kam im hiesigen pathologischen Institut ein Fall dieser Art zur Beobachtung. Es war auf einem schwarzen naevus ein völlig pigmentloses Sarcom entstanden, das ebenfalls, wie in dem hier beschriebenen Falle ein Spindelzellensarcom war.

Das Bemerkenswerte unseres Falles liegt also nicht vorzugsweise darin, dass ein Leukosarcom und ein Melanosarcom auf dem Boden eines Naevus entstanden; sondern was uns wichtig erscheint, ist die Beobachtung, dass sich das alveolär gebaute Melanosarcom entwickelte durch Vergrösserung und mächtige Wucherung der Naevuszellenhaufen. Hierbei wurden mittelgrosse Epitheloidzellen oder kleine lymphocytenartige, ganz indifferente Rundzellen gebildet; sie waren teils stark pigmentiert, teils wenig oder gar nicht. Von den Epidermoidzellen und den kleinen indifferenten Rund-

zellen gab es nun Übergänge zu kleinen Spindelzellen und von diesen wieder zu den grossen, protoplasmareichen Spindelzellen, aus denen der weisse Tumor zusammengesetzt war.

Dieselben Zellen, welche in dem melanotischen Tumor als Rundzellen und epitheloide Zellen auftreten, bilden sich in dem weissen Tumor zu grossen, langen, protoplasmareichen, in Fascikeln geordneten Spindelzellen aus. Und darin liegt, wie uns scheint, ein wichtiges auf die Genese der Melanosarcomzellen hindeutendes Moment. Je mehr neuerdings die Unna'sche Ansicht von der epithelialen Abkunft der Naevus- und Melanosarcomzellen in Betracht gezogen wird, desto nachdrücklicher muss auf die vielen Punkte hingewiesen werden, die der Verallgemeinerung dieser Theorie im Weg stehen. Ein neuer Punkt ist nun der von uns in dem vorliegenden Fall erhobene: Wenn die Naevuszellen und damit auch die Melanosarcomzellen Abkömmlinge der Epidermis wären, so wäre jedenfalls ihre Fortbildung zu grossen Spindelzellen, die Zusammenfassung solcher Spindelzellen zu sich innig verflechtenden Fascikeln völlig unverständlich, denn diese Zellformen und diese Art des Aufbaus ist nur bindegewebigen Tumoren eigen, nicht aber epithelialen.

Die Bilder, welche zu Irrtümern bezüglich der Entstehung der Naevus- und Melanosarcomzellen Veranlassung geben können, sind auch in unserem Fall wieder reichlich beobachtet worden. Sie erklären sich durch die engere räumliche Gemeinschaft der Naevuszellenhaufen und Melanosarcomzellensammlungen. Insbesondere kommt es häufig vor, dass Melanosarcomzellen in die Epidermis selbst eindringen und dann auch nesterweise intraepidermoidal gefunden werden.

Was unseren Fall schliesslich noch interessant machte, war die Beobachtung einer sehr bedeutenden Dehnung der Epidermis durch das Geschwulstwachstum, einer reichlichen Umwachsung der verlängerten, in entzündlicher Hyperplasie befindlichen Epidermiszapfen durch die Geschwulst; einer Abschnürung von Teilen der gewucherten Epidermis und Versenkung derselben in die Geschwust-

masse und einer Entwicklung von Epidermoidcysten aus den abgesprengten und verlagerten Stücken.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Geheimrat v. Rindfleisch für freundliche Übernahme des Referates, sowie Herrn Prof. Dr. Borst für die Unterstützung bei den praktischen Arbeiten bestens zu danken.



Literatur.

Arnold, V. A. 161.

Ernst, V. A. 152.

Achenbach, V. A. 143.

Abel, V. A. 120.

Borst, Würzburger Verhandlungen, 33.

Eberth, V. A. 58.

Green, V. A. 134.

Just, I.-D. Strassburg 1888.

Josef, Festschrift für Neumann, 1900.

Joos, Münch. med. Abhandlungen 1894. Heft 47.

Dubrow, I.-D. Würzburg 1896.

Schrott, I.-D. Würzburg 1898/99.

Unna, Cbl. f. P. 712/13.

Virchow, Die krankhaften Geschwülste. II.

Borst, Geschwulstlehre.

Lebenslauf.

Unterzeichneter, Sohn des Bankiers Oscar Marcus in Nürnberg, wurde daselbst am 8. Januar 1880 geboren. Er besuchte in den Jahren 1889—1898 das dortige Alte Gymnasium und bezog hierauf die Universitäten München, Heidelberg, Würzburg, Breslau und Berlin. Im Jahr 1900 bestand er das Tentamen physicum und genügte hierauf der Hälfte seiner Militärpflicht als Einjährig-Freiwilliger im kgl. 1. Infanterie-Regiment (München). Im März 1903 begann er das Staatsexamen und wurde im Juli 1903 als Arzt approbiert.

Würzburg, 12. November 1903.

Siegfried Marcus.



